

Synthese und Fragmentierung von 4-Bromchinuclidin

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

PAUL ERIC BRENNEISEN

aus Basel

Basel

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1958

Synthese und Fragmentierung von 4-Bromchinuclidin

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

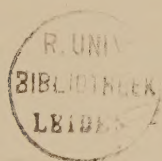
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

PAUL ERIC BRENNEISEN

aus Basel



Basel

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1958

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel auf Antrag der Herren Professoren C. A. GROB und H. ERLÉNMEYER.

Basel, den 8. Juli 1958.

Prof. Dr. KUNO MEYER
Dekan.

Herrn PAUL ERIC BRENNER wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 8. Juli 1958 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 8. Juli 1958 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

„Synthese und Fragmentierung von 4-Bromchinuclidin“

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Organisch-chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Die vorliegende Arbeit wurde in den Laboratorien der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel, Vorsteher Herr Prof. Dr. T. REICHSTEIN, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C. A. GROB durchgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. GROB für seine stete Hilfsbereitschaft und sein grosses Interesse.

Die Synthese von 4-Brom- und 4-Hydroxy-chinuclidin

Die genannten Verbindungen Ia und Ib sind im Zusammenhang mit dem kürzlich diskutierten Prinzip der Äthylogie²⁾ von grossem Interesse. So lässt die Struktur des 4-Bromchinuclidins (Ia) eine für ein Brückenkopf-Bromid anormale Reaktionsfähigkeit erwarten.

Die bis heute bekannten Verfahren zur Synthese von in 4-Stellung substituierten Chinuclidinen³⁾⁴⁾ eignen sich nicht für die Bereitung von Ia und b. Es wurde deshalb das folgende, von geeigneten 4-Piperidonen (II) ausgehende Verfahren entwickelt.



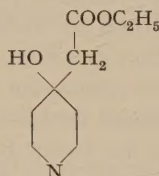
I

- a) R = Br
- b) R = OH
- c) R = H



II R

- a) R = COC₆H₅
- b) R = CH₂C₆H₅
- c) R = CH₃



III

N-Benzoyl-4-piperidon (IIa) wurde nach McELVAIN & McMAHON⁵⁾ mittels Bromessigester und Zink in (1-Benzoyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-essigsäure-äthylester (IIIa) übergeführt. Bei der Isolierung dieser Verbindung muss dem Umstand, dass es sich um einen zur N → O-Benzoylwanderung befähigten γ-Aminoalkohol⁶⁾ handelt, Rechnung getragen werden. Durch Lithiumaluminiumhydrid wird IIIa unter gleichzeitiger Reduktion der Ester- und Amidgruppe in das kristalline 1-Benzyl-4-hydroxy-4-(β-hydroxyäthyl)-piperidin (IVa) übergeführt.

Das Aminodiol IVa lässt sich in einfacherer Weise aus dem leichter zugänglichen 1-Benzyl-4-piperidon (IIb)⁷⁾, dessen Herstellung verbessert wurde,

²⁾ C. A. GROB, *Experientia* **13**, 126 (1957).

³⁾ R. LUKES & M. FERLES, *Coll. czech. chem. Comm.* **18**, 818 (1953); vgl. neuerdings T. D. PERRINE, *J. org. Chemistry* **22**, 1484 (1957).

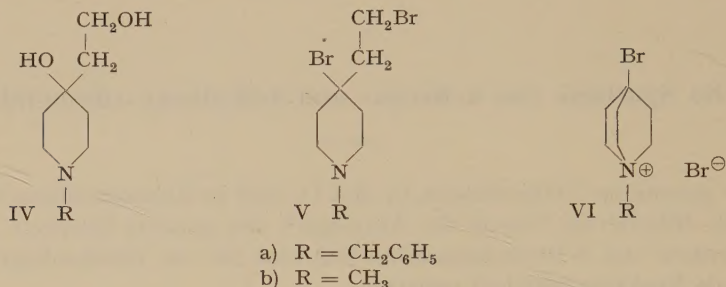
⁴⁾ C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* **37**, 1672, 1681 (1954).

⁵⁾ S. M. McELVAIN & R. E. McMAHON, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 901 (1949).

⁶⁾ G. FODOR & J. LESTYÁN, *Magyar Kem. Folyoirat* **59**, 240 (1953), zitiert nach *Chem. Abstr.* **48**, 12134 (1954); ferner C. A. GROB & C. WAGNER, *Helv.* **38**, 1699 (1955).

⁷⁾ N. W. BOLYARD, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 1030 (1930).

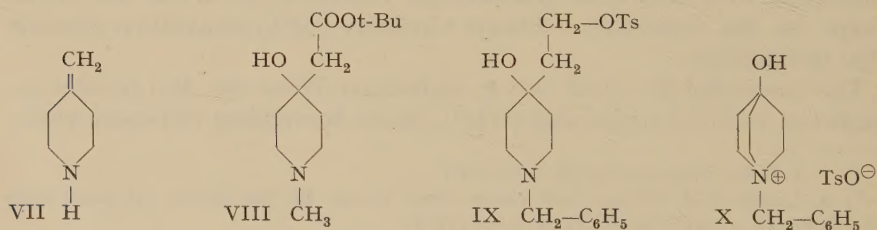
gewinnen. Letztere Verbindung kann nämlich ebenfalls mit Bromessigester und Zink nach REFORMATZKI umgesetzt werden und liefert in ausgezeichneter Ausbeute den Hydroxyester IIIb.



Es ist dies unseres Wissens die erste mit einem *Amino*-keton erfolgreich durchgeführte REFORMATZKI-Reaktion⁸⁾. Es empfiehlt sich, entgegen der üblichen Ausführungsform, die zinkorganische Verbindung aus Bromessigester und Zink vor Zugabe des Aminoketons zu bereiten. In dieser Weise kann die Quaternisierung des Aminoketons durch den Bromessigester vermieden werden.

Reduktion des Hydroxyesters IIIb mit Lithiumalanat lieferte das oben beschriebene Aminodiol IVa, welches durch Behandlung mit 66-proz. Bromwasserstoffsäure in das als Hydrobromid isolierte Dibromid Va überging. Aus der Lösung der freien Base in Benzol fiel beim Erwärmen 1-Benzyl-4-bromchinuclidiniumbromid (VIa) aus. Bei der Hydrierung über Palladium-Kohle wurde die Benzylgruppe unter Bildung des Hydrobromids des gesuchten 4-Bromchinuclidins (Ia) abgespalten. Bei dieser von Benzylamin und Acrylester ausgehenden und über IIb verlaufenden Synthese von Ia betragen die Ausbeuten in den einzelnen Schritten 80% oder mehr.

Das 4-Bromchinuclidin ist eine kristalline, leicht sublimierbare Substanz vom Smp. 89°, welche, wie andernorts ausführlich berichtet wird, in wasserhaltigen Lösungsmitteln relativ rasch in 4-Methylenpiperidin (VII) und Formaldehyd zerfällt. Als Salz ist die Verbindung hingegen auch in Wasser beständig. Zur Sicherstellung der Struktur wurde Ia reduktiv in Chinuclidin (Ic) übergeführt.



⁸⁾ Vgl. R. L. SHRINER, in *Organic Reactions* Bd. 1, 1, New York 1942; ferner W. THEILHEIMER, *Synthetische Methoden der organischen Chemie*, Bd. 1 bis 11 (1957), Karger, Basel. Betr. eine zweistufige Variante der REFORMATZKI-Reaktion vgl. A. SIEGEL & H. KECKEIS, *Mh. Chem.* **84**, 910 (1953). Nirgends sind Beispiele mit Aminoketonen aufgeführt.

Es sei noch eine Variante dieser Synthese erwähnt, welche zu 1-Methyl-4-brom-chinuclidiniumbromid (VIb) führte. 1-Methyl-4-piperidon (IIc) wurde mit *t*-Butylacetat und Lithiumamid nach dem Verfahren von HAUSER & PUTERBAUGH⁹⁾ umgesetzt, wobei der Hydroxyester VIII in mittlerer Ausbeute resultierte. Dieser wurde über das Aminodiol IVb in das Dibromid Vb übergeführt, dessen freie Base in 1-Methyl-4-brom-chinuclidiniumbromid (VIb) überging. Leider misslangen alle Versuche zur thermischen Abspaltung von Methylbromid zu Ia. Unter Bedingungen, welche beim 4-Cyano-Analogon von VIb erfolgreich waren⁴⁾, wurden nur undefinierbare Produkte erhalten. Dies trifft auch für die versuchte reduktive Demethylierung von VIb mittels Lithiumalanat zu.

Schliesslich eignet sich das oben erwähnte N-Benzyl-aminodiol IVa auch zur Herstellung des 4-Hydroxychinuclidins (Ib). So liefert IVa mit Tosylchlorid in Pyridin das primäre Aminotosylat IX, das als freie Base in 1-Benzyl-4-hydroxy-chinuclidiniumtosylat (X) überging. Die Hydrogenolyse dieses Salzes über Palladium-Kohle lieferte 4-Hydroxychinuclidin (Ib), welches im Gegensatz zu Ia in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln völlig stabil ist.

Wir danken der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$, darüber $\pm 3^{\circ}$.

(1-Benzoyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-essigsäure-äthylester (IIIa). 1-Benzoyl-4-piperidon (IIa) wurde nach McELVAIN & McMAHON⁵⁾ mit Zink und Bromessigsäure-äthylester in Benzol umgesetzt und die resultierende zinkorganische Verbindung mit Eisessig zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zwischen Benzol und verd. wässrigem Ammoniak verteilt, die benzolische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Destillation des Rohproduktes lieferte 47% IIIa, Sdp. $186-189^{\circ}/0,05$ Torr, das nach einigem Stehen kristallisierte. Aus Aceton-Äther Prismen, Smp. $77-78,5^{\circ}$ ¹⁰⁾.

$C_{16}H_{21}O_4N$	Ber. C 65,95	H 7,27	N 4,81%
(291,34)	Gef. „ 65,98	„ 7,37	„ 4,78%

1-Benzyl-4-hydroxy-4-(β -hydroxyäthyl)-piperidin (IVa) aus IIIa. Zu einer Lösung von 3,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml abs. Äther wurde unter Rühren eine Lösung von 5,82 g IIIa in 75 ml abs. Äther innert 30 Min. getropft, wobei ein Niederschlag ausfiel. Unter weiterem Rühren wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht und dann vorsichtig mit 20 ml Wasser zersetzt. Nach Zugabe von 250 ml einer gesättigten K_2CO_3 -Lösung wurde während 3 Tagen mit Äther in einem KUTSCHER-STEUDEL-Apparat extrahiert. Der Ätherextrakt wurde über K_2CO_3 getrocknet und hinterliess beim Eindampfen 4,1 g (87%) kristallines IVa. Aus Aceton-Äther körnige Kristalle, Smp. $89-91,5^{\circ}$.

$C_{14}H_{21}O_2N$	Ber. C 71,45	H 9,00	N 5,95%
(235,32)	Gef. „ 71,69	„ 9,03	„ 5,80%

Methojodid von IVa: aus Methanol-Äther verfilzte Nadeln, Smp. $176-179^{\circ}$.

$C_{15}H_{24}O_3NJ$	Ber. C 47,74	H 6,41	N 3,71%
(377,27)	Gef. „ 47,95	„ 6,28	„ 3,50%

⁹⁾ C. R. HAUSER & W. H. PUTERBAUGH, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2972 (1951); **75**, 1068 (1953).

¹⁰⁾ McELVAIN & McMAHON⁵⁾ beschrieben IIIa als Öl, Sdp. $205-215^{\circ}/0,2$ Torr, Rohausbeute 92%.

Hydrobromid von 1-Benzyl-4-brom-4-(β -bromäthyl)-piperidin (Va). 10,0 g IVa wurden mit 140 ml 66-proz. wässriger HBr-Lösung 8 Std. auf 60° erwärmt. Aus der im Vakuum eingeeengten Lösung kristallisierten nach Zusatz von wenig Wasser 8,26 g Hydrobromid von Va, Smp. 155–164°. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand erneut mit 100 ml 66-proz. HBr auf gleiche Weise behandelt. Dabei wurden weitere 6,12 g Hydrobromid erhalten. Nochmalige Wiederholung lieferte noch 2,32 g Hydrobromid von Va, Smp. 152–160°. Gesamtausbeute 16,7 g (89%). Aus Methanol-Wasser farblose Schuppen, Smp. 163–169° (Zers.).

$C_{14}H_{20}NBr_3$	Ber. C 38,04	H 4,56	Br 54,23%
(442,06)	Gef. „ 38,19	„ 4,41	„ 54,42%

1-Benzyl-4-brom-chinuclidiniumbromid (VIa). 10,0 g Va-Hydrobromid wurden mit Benzol überschichtet, mit eiskalter 10-proz. K_2CO_3 -Lösung versetzt und ca. 5 Min. geschüttelt. Die benzolische Lösung wurde abgetrennt und die alkalische wässrige Phase mehrmals mit Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte wurden jeweils kurz über Pottasche getrocknet, dann vereinigt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach ca. 5 Min. begann VIa auszufallen. Nach Einengen der Benzollösung im Vakuum wurde das kristalline VIa abfiltriert und getrocknet. 7,55 g (92,5%), Smp. 241–243°. Aus Isopropanol-Äther Nadeln, Smp. 242,5–244° (Zers.).

$C_{14}H_{19}NBr_2$	Ber. C 46,52	H 5,30	Br 44,26%
(361,13)	Gef. „ 46,47	„ 5,49	„ 44,29%

4-Bromchinuclidin (Ia). a) *Hydrobromid.* 25,0 g VIa, Smp. 241–243°, wurden in 200 ml Methanol gelöst und über 2,4 g 10-proz. Palladium-Kohle bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 1 Moläqu. Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand (6,5 Std.). Filtrieren und Eindampfen lieferte 18,0 g Ia-Hydrobromid, Smp. 262–272°. Aus Methanol-Äther 16,9 g (90%), spröde Nadeln, Smp. 268–273,5° (Subl., Zers.).

$C_7H_{13}NBr_2$	Ber. C 31,03	H 4,84	Br 58,98%
(271,01)	Gef. „ 31,09	„ 5,07	„ 59,12%

b) *Freie Base.* Die Lösung von 1,65 g (6,09 mMol) Ia-Hydrobromid in 5 ml Eiswasser wurde mit 25 ml kaltem Äther überschichtet und mit 1 g K_2CO_3 alkalisch gestellt. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase wurde diese noch zweimal mit je 10 ml Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Pottasche wurde der Äther sorgfältig durch eine Kolonne abdestilliert. Es hinterblieben 1,12 g (96,8%) 4-Bromchinuclidin, Smp. 89–89,5° (Subl.). Zur Analyse wurde eine Probe unter Normaldruck bei 90° sublimiert, rhomb. Blöckchen vom gleichen Smp.

$C_7H_{12}NBr$	Ber. C 44,23	H 6,36	Br 42,04%
(190,09)	Gef. „ 43,83	„ 6,50	„ 41,83%

Chinuclidin (Ic) aus Ia. 450 mg Ia-Hydrobromid wurden in 10 ml Eisessig und 1 ml 48-proz. wässriger HBr gelöst und mit 1 g Zinkstaub unter Rückfluss gekocht. Nach 2 bzw. 7 Std. wurden weitere 0,5 g Zinkstaub zugegeben. Nach total 12stündiger Reaktionsdauer wurde im Vakuum eingedampft und nach Zugabe von 20 ml konz. K_2CO_3 -Lösung mit Wasserdampf destilliert. Die ersten 20 ml des phenolphthaleinalkalisch reagierenden Destillates wurden mit 2-n. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und im Vakuum eingedampft. Es verblieben 240 mg farblose Kristalle. In Alkohol aufgenommen und mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt lieferten diese lange, gelbe Nadeln, Smp. 275–280°, welche mit authentischem Chinuclidin-pikrat keine Smp.-Depression ergaben.

$C_{13}H_{15}O_7N_4$	Ber. C 45,88	H 4,74	N 16,47%
(339,28)	Gef. „ 46,02	„ 4,87	„ 16,42%

1-Benzyl-4-hydroxy-chinuclidiniumtosylat (X). Eine Lösung von 1,28 g (5,45 mMol) 1-Benzyl-4-hydroxy-4-(β -hydroxyäthyl)-piperidin (IVa) in 15 ml abs. Pyridin wurde in einem Eis-Kochsalz-Bad abgekühlt und unterhalb 5° portionenweise mit 1,142 g Tosylchlorid (6,0 mMol) versetzt. Die Lösung wurde 3 Tage bei 5° stehengelassen, worauf das Pyridin bei Zimmertemperatur im Vakuum grösstenteils abdestilliert wurde. Das verbliebene orangefarbt gefärbte Öl wurde mit 2 ml Eiswasser kurz stehengelassen, dann mit

10 ml eiskalter 2-n. Sodalösung versetzt und sofort mit Benzol extrahiert. Nach dem Filtrieren durch Pottasche wurde die Benzollösung 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach kurzer Zeit begann X, 1,12 g (53%) vom Smp. 200–210°, kristallin auszufallen. Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Smp. 211–213°.

$C_{21}H_{27}O_4NS$	Ber. C 64,76	H 6,99	N 3,60%
(389,49)	Gef. „ 64,58	„ 6,96	„ 3,49%

4-Hydroxychinuclidin (Ib). a) *p*-Toluolsulfonat. 1,0 g X wurde mit 0,1 g vorhydriertem 10-proz. Palladium-Kohle in 20 ml Methanol unter gewöhnlichen Bedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 1 Moläqu. Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand (1,5 Std.). Nach dem Filtrieren und Eindampfen hinterblieben 0,77 g 4-Hydroxychinuclidiniumtosylat, Smp. 234–244,5°. Aus Methanol-Äther Blättchen vom Smp. 235–246,5°.

$C_{14}H_{21}O_4NS$	Ber. C 56,17	H 7,07	N 4,68%
(299,38)	Gef. „ 56,37	„ 7,34	„ 4,79%

b) *Freie Base Ib*. Eine Lösung von 0,302 g 4-Hydroxychinuclidiniumtosylat in 5 ml Wasser wurde nach dem Unterschichten mit 10 ml Chloroform sorgfältig und unter Schütteln mit Pottasche gesättigt. Die Chloroformschicht wurde abgetrennt, und die wässrige Phase noch dreimal mit je 5 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Pottasche getrocknet und eingedampft. Es verblieben 0,12 g Ib, Smp. 155–160° (Subl.) (Kapillarrohr, unkorrt.). Zur Analyse wurde das hygroskopische 4-Hydroxychinuclidin bei 78–80°/0,05 Torr sublimiert und eingeschmolzen; Smp. 158–161° (Subl.) (Kapillarrohr, unkorrt.).

$C_7H_{13}ON$	Ber. C 66,10	H 10,30	N 11,00%
(127,18)	Gef. „ 65,97	„ 10,29	„ 10,49%

Di-(β -carbäthoxy-äthyl)-benzylamin ($C_6H_5CH_2N(CH_2CH_2COOC_2H_5)_2$). Zu 214 g (2 Mol) dest. Benzylamin in 400 ml abs. Alkohol wurden unter Eiskühlung 400 g (4 Mol) stab. Acrylsäure-äthylester (FLUKA) in 500 ml abs. Alkohol zugegeben. Die Lösung wurde 12 Tage bei 20° stehen gelassen, worauf der Alkohol im Vakuum abdestilliert wurde. Der ölige Rückstand ergab bei der Hochvakuumdestillation 582 g (95%) des tertiären Amins, Sdp. 145–148°/0,05 Torr (Badtemp. 170–185°). $n_D^{20} = 1,4932$, $d_{20}^{20} = 1,0565^{11}$.

1-Benzyl-4-piperidon (IIb). Zu 26,4 g (1,1 Mol) Natriumhydrid in 1 l abs. Benzol wurden unter gutem Rühren und Einleiten von N_2 150 g Di-(β -carbäthoxy-äthyl)-benzylamin getropft und unter Rückfluss gekocht, bis sich das Reaktionsgemisch nach einer Induktionszeit von 6–30 Std. in einen dickflüssigen Brei verwandelt hatte. Hierauf wurden 600 ml abs. Benzol zugesetzt und weitere 157 g des tert. Amins (total 1 Mol) so zugetropft, dass das Gemisch im Sieden blieb. Nach 4 Std. Rückfluss wurden 750 ml Benzol unter vermindertem Druck abdestilliert und unter N_2 das überschüssige Natriumhydrid sorgfältig mit 100 ml Wasser zersetzt. Schliesslich wurde mit 300 ml 20-proz. Salzsäure angesäuert und die Benzolschicht noch dreimal mit je 300 ml 20-proz. Salzsäure extrahiert. Die vereinigten sauren Auszüge wurden solange unter Rückfluss gekocht, bis die $FeCl_3$ -Reaktion auf β -Ketoester negativ war (ca. 4 Std.). Hierauf wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der kristalline Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst, diese Lösung mit fester Pottasche alkalisch gestellt und nach dem Sättigen mit Kochsalz mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wurde über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte bei der Destillation im Hochvakuum 151 g (80%) IIb, Sdp. 109–114°/0,1 Torr (Badtemp. 160–190°). Bei nochmaliger Destillation bei 11 Torr Sdp. 157–158°, $n_D^{25} = 1,5369$, $d_{24}^{24} = 1,0523^{12}$.

$C_{19}H_{15}ON$	Ber. C 76,15	H 7,99	N 7,40%
(189,25)	Gef. „ 76,20	„ 8,11	„ 7,50%

¹¹⁾ S. M. McELVAIN & J. R. THAYER, J. Amer. chem. Soc. **49**, 2862 (1927), fanden bei ihrem auf anderem Wege hergestellten Produkt Sdp. 181–183°/2 Torr, $n_D^{20} = 1,4942$, $d_{22}^{20} = 1,0598$.

¹²⁾ S. M. McELVAIN & G. STORK, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1053 (1946), geben den Sdp. 114–116°/3 Torr an, $n_D^{25} = 1,5374$, $d_{23}^{23} = 1,0625$.

Pikrat von IIb: aus Aceton-Äther gelbe Nadeln, Smp. 174–182° (Sintern ab 155°).

$C_{18}H_{18}O_8N_4$	Ber. C 51,67	H 4,34	N 13,39%
(418,36)	Gef. „ 51,55	„ 4,30	„ 13,15%

(1-Benzyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-essigsäure-äthylester (IIIb). In einem mit wirksamem Rührer, Kühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehenen 4-Halskolben wurden 15 g fein zerschnittene Zinkwolle (mit 2-n. HCl, dann mit Wasser, Aceton und Äther vorbehandelt) und 120 ml abs. Äther-Benzol 1:1 vorgelegt. Unter Einleiten von Stickstoff und unter starkem Rühren wurden im Laufe von 2 Std. 42 g (0,25 Mol) Bromessigsäure-äthylester in 50 ml abs. Äther-Benzol 1:1 zugetropft, wobei die Reaktion durch Zugabe einer Spur Jod und leichtes Erwärmen in Gang gebracht wurde. Nach Eintropfen von $\frac{2}{3}$ der Bromestermenge wurden nochmals 10 g Zinkwolle zugegeben, und zum Schluss weitere 8 g (insgesamt 0,5 Mol Zink). Im Reaktionsgemisch hatte sich unterdessen die zinkorganische Verbindung als zähflüssige Masse zu bilden begonnen. Durch kräftiges Rühren wurde sie in Suspension gehalten. Es wurde weitere 2 Std. unter Rückfluss gerührt, dann auf 20° abgekühlt und tropfenweise mit 18,9 g (0,1 Mol) 1-Benzyl-4-piperidon versetzt. Dabei bildete sich ein gelber Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. unter Rückfluss gerührt, hierauf abgekühlt und die zinkorganische Verbindung mit 200 ml Eisessig zersetzt. Nach 30 Min. Rühren konnte die klare gelbe Lösung vom unverbrauchten Zink abdekantiert werden. Die Äther-Benzol-Lösung wurde zweimal mit je 75 ml Wasser und dann dreimal mit je 60 ml verd. Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Auszüge wurden mit konz. Ammoniaklösung basifiziert, mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Benzol extrahiert. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 wurde die Benzollösung unter vermindertem Druck eingedampft. Destillation des öligen Rückstandes im Hochvakuum lieferte 23 g (83%) IIIb, Sdp. 142–155°/0,1 Torr (Badtemp. 160–185°). Bei nochmaliger Destillation Sdp. 136–137°/0,02 Torr; $n_D^{25} = 1,5214$.

$C_{16}H_{23}O_3N$	Ber. C 69,28	H 8,36	N 5,05%
(277,35)	Gef. „ 69,46	„ 8,21	„ 5,15%

Methojodid von IIIb: aus Methanol-Äther kurze Nadeln, Smp. 190–191°.

$C_{17}H_{26}O_3NJ$	Ber. C 48,69	H 6,25	N 3,34%
(419,31)	Gef. „ 48,68	„ 6,49	„ 3,61%

1-Benzyl-4-hydroxy-4-(β -hydroxyäthyl)-piperidin (IVa) aus IIIb. Zu 10,0 g (0,263 Mol) $LiAlH_4$ in 500 ml abs. Äther wurden innert 2 Std. 27,7 g (0,1 Mol) IIIb in 100 ml abs. Äther getropft, wobei sich ein Niederschlag bildete (ganze Operation unter gutem Rühren). Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht, dann wurden 300 ml Äther abdestilliert und das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid unter Eiskühlung sorgfältig mit 100 ml Wasser zersetzt. Nach Zugabe von 300 ml 50-proz. KOH-Lösung wurde 3 Tage mit Äther in einem Extraktionsapparat nach KUTSCHER-STEUDEL extrahiert. Nach Eindampfen des über K_2CO_3 getrockneten Ätherextraktes verblieben 18,6 g (79,5%) des oben beschriebenen IVa, Smp. 87–91°.

(1-Methyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-essigsäure-t-butylester (VIII). Nach der Vorschrift von HAUSER & PUTERBAUGH⁹⁾ wurde aus 300 ml flüssigem Ammoniak und 1,5 g (0,21 Mol) Lithiumdraht Lithiumamid und daraus mit 23,2 g (0,2 Mol) t-Butylacetat in 50 ml abs. Äther dessen Lithiumverbindung hergestellt. Nach möglichst schnellem Entfernen (ca. 20 Min.) des Ammoniaks im N_2 -Strom auf dem Wasserbad wurden 200 ml abs. Äther zugegeben und dann 11,3 g (0,1 Mol) 1-Methyl-4-piperidon¹³⁾ in 50 ml abs. Äther zugetropft. Nach 10stündigem Rühren unter Rückfluss wurde auf 0° abgekühlt und vorsichtig mit 220 ml 2-n. HCl zersetzt. Die salzsaure Lösung wurde abgetrennt und die Ätherlösung zweimal mit je 50 ml 2-n. HCl extrahiert. Die mit wenig Äther nachgewaschenen, vereinigten sauren Lösungen wurden mit K_2CO_3 basifiziert, mit NaCl gesättigt und 3 Tage im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Pottasche

¹³⁾ S. M. McELVAIN & E. A. PRILL, J. Amer. chem. Soc. **55**, 1233 (1933); L. E. CRAIG & D. S. TARBELL, *ibid.* **71**, 465 (1949); H. M. E. CARDWELL & F. J. McQUILLIN, J. chem. Soc. **1949**, 708.

wurde die Ätherlösung eingedampft und der ölige Rückstand bei 12 Torr destilliert. Fraktion a) 2,2 g (12,9%), Sdp. 56–60°, bestand aus 1-Methyl-4-piperidon (IIc); Fraktion b) 2,4 g, Sdp. 70–100°, hauptsächlich aus IIc und VIII; Fraktion c) 9,3 g (40,6%), Sdp. 141–146°/12 Torr, $n_D^{25} = 1,4602$, stellte den Ester VIII dar, der als *Pikrat* charakterisiert wurde; aus Isopropanol feine, gelbe Nadeln, Smp. 175–178° (Zers.).

$C_{18}H_{26}O_9N_4$	Ber. C 47,16	H 5,72	N 12,22%
(442,42)	Gef. „ 46,97	„ 5,50	„ 12,51%

1-Methyl-4-hydroxy-4-(β-hydroxyäthyl)-piperidin (IVb). Unter gutem Rühren wurden 22,9 g (0,1 Mol) Hydroxyester VIII zu 10,0 g (0,263 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml abs. Äther innert 45 Min. getropft, anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 5 Std. unter Rückfluss weitergerührt. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 50 ml Wasser zersetzt. Nach Zugabe von 250 ml einer 50-proz. KOH-Lösung wurde 4 Tage mit Äther im KÜSCHER-STEUDEL-Apparat extrahiert. Die Ätherlösung wurde über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte bei der Destillation im Hochvakuum 14,65 g (92%) IVb, Sdp. 115–116°/0,04 Torr.

Pikrat von IVb: Aus Aceton-Isopropanol gelbe Körner, Smp. 185–191°.

$C_{14}H_{20}O_8N_4$	Ber. C 43,30	H 5,19	N 14,43%
(468,33)	Gef. „ 43,27	„ 5,11	„ 14,40%

Hydrochlorid von IVb: Aus Isopropanol-Äther hygroskopische Prismen, Smp. 95,5–96,5°.

$C_8H_{18}O_2NCl$	Ber. C 49,10	H 9,27%
(195,69)	Gef. „ 49,24	„ 9,14%

1-Methyl-4-brom-chinuclidinium-bromid (VIb). 3,18 g (0,02 Mol) dest. IVb wurden in 70 ml 66-proz. wässriger HBr gelöst und 8 Std. auf 55–60° erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieb ein Öl, das in 20 ml Eiswasser gelöst wurde. Dann wurde mit 25 ml Benzol übersättigt, unter Schütteln mit Pottasche basifiziert und die Benzolschicht abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 20 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte wurden durch K_2CO_3 filtriert und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach kurzer Zeit begann das Salz VIb auszufallen. Nach dem Trocknen 3,52 g (61,7%), Smp. 247–255°. Aus Isopropanol flache Prismen, Smp. 260–261,5°.

$C_8H_{15}NBr_2$	Ber. C 33,71	H 5,30	Br 56,07%
(285,04)	Gef. „ 33,72	„ 5,23	„ 56,12%

Pikrat von VIb: Aus VIb mit äthanolischer Pikrinsäure. Aus Aceton-Isopropanol gelbe Nadeln, Smp. 263–266,5°.

$C_{14}H_{17}O_7N_4Br$	Ber. C 38,81	H 3,96	N 12,93%
(433,22)	Gef. „ 39,02	„ 4,13	„ 12,70%

Beim Erhitzen von VIb im Kugelrohr bei 300° und 11 Torr wurde wenig Öl erhalten, aus welchem weder freies 4-Bromchinuclidin noch dessen Pikrat oder Hydrochlorid isoliert werden konnte. Auch konnte nach dem Kochen des Salzes VIb mit $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran keine auf Ib hinweisende Base isoliert werden.

Die Analysen wurden teils in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. THOMMEN), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Leitung Dr. H. GYSEL), ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis of 4-bromo and 4-hydroxy-quinuclidines Ia and Ib, respectively, from 4-piperidones by a modified REFORMATZKI reaction is described.

The scope of the latter reaction has been extended to the condensation of $BrZnCH_2COOEt$ with amino-ketones.

Curriculum vitae

Als Sohn des Emil Brenneisen, Kaufmann von Basel, und der Alice, geb. Schmied, wurde ich, PAUL ERIC BRENNEISEN, am 2. Oktober 1929 in Basel geboren. Von 1936 bis 1940 besuchte ich die Primarschule in Basel und anschliessend das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium, wo ich 1948 die Maturitätsprüfung (Typus C) bestand. Im Sommersemester 1948 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel, belegte Chemie als Hauptfach und physikalische Chemie, Zoologie und Hygiene-Bakteriologie als Nebenfächer. Das Nebenfachexamen in physikalischer Chemie bestand ich im Juni 1952, dasjenige in Zoologie im Januar 1955 und dasjenige in Hygiene-Bakteriologie im Juli 1958. Die Vorexamina in anorganischer Chemie, in organischer Chemie und in Farbenchemie legte ich im Februar 1951, im Juni 1954 bzw. Juli 1954 ab. Die vorliegende Doktorarbeit begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. C. A. Grob im Januar 1955.

Meine Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten:

P. Bearth, E. Bonjour, M. Brenner, P. Buchner, A. Bühler, H. Dahn, B. Dukor, H. Erlenmeyer, M. Geiger-Huber, C. A. Grob, F. Grün, P. Huber, H. Kuhn, W. Kuhn, H. Labhardt, E. Miescher, H. Mohler, H. Nuesch, A. Portmann, T. Reichstein, E. Schlittler, W. v. d. Steinen, Ch. Tamm, J. Tomcsik, R. Wizinger, H. Zickendraht†, H. Zollinger.

